

ARTIKELS

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn

Een rationeler gebruik van antibiotica bij luchtweginfecties is één van de pijlers van de aanpak van de resistentieproblematiek. Vandaar onze jaarlijkse aandacht voor dit onderwerp. Dit jaar is er in het bijzonder aandacht voor het juryrapport van de consensusvergadering "Het rationeel gebruik van antibiotica bij het kind in de ambulante zorg" (RIZIV, 2016), voor de plaats van antibiotica bij kinderen met otitis media met effusie, voor de plaats van antibiotica bij acute bronchitis en voor de recente discussie over de duur van antibioticumkuren.

Vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap: een update

De aanbeveling om aan zwangere vrouwen een herhalingsinenting tegen kinkhoest toe te dienen (tussen de 24^{ste} en 32^{ste} zwangerschapsweek, en dit bij elke zwangerschap), wordt versterkt door de resultaten van recent gepubliceerde observationele studies. Deze studies tonen bij de jonge zuigeling een daling van de incidentie van kinkhoest en een gunstige impact op de morbiditeit en mortaliteit door kinkhoest, indien de moeder werd gevaccineerd tijdens de zwangerschap.

Commentaar: is glycerol een werkzaam hoestmiddel bij kinderen?

Commentaar: controverser over de uitbreiding van de indicaties van empagliflozine

NPS Medicinewise (een Australische organisatie van onafhankelijke informatie gelijkaardig aan het BCFI) vestigt de aandacht op een aantal bijkomende beperkingen bij de analyse van de EMPA-REG-studie met empagliflozine.

RECENTE INFORMATIE: september 2017



Nieuwigheden in de oncologie

- elotuzumab



Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- lonococog alfa



Schrappingen

- urofollitropine
- doxepine

GENEESMIDDELENBEWAKING

Vaccinatie tegen rotavirus en risico van intestinale invaginatie: een update

Deze maand in de Folia

Jaarlijks wordt in de Folia van oktober de aandacht gevestigd op het belang van rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties. De gegevens die beschikbaar zijn om aanbevelingen rond antibioticagebruik voor de Belgische regio op te baseren laten slechts toe om hieruit een zogenaamde expertenconsensus te formuleren. Dit maakt dat hetzelfde bronmateriaal soms tot licht afwijkende adviezen aanleiding kan geven naargelang de interpretatie of voorkeur van de betrokken redactie. Er ontbreken bijvoorbeeld immers vaak gegevens rond regionale resistentiecijfers bij de patiënten die tot de doelgroep behoren, in casu patiënten in de ambulante setting. Verder zijn er bijvoorbeeld ook niet altijd vergelijkende studies die toelaten om een optimale behandelingsduur te definiëren. Anderzijds is er bij de artsen en apothekers een sterke vraag naar concrete richtlijnen en om daaraan tegemoet te komen baseert het BCFI zich voor haar publicaties als primaire bron op de aanbevelingen van het BAPCOC uit de "Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk".

De huidige (geïnactiveerde) vaccins tegen kinkhoest hebben slechts een korte beschermingsduur. Er zijn dus bijkomende maatregelen nodig om de meest kwetsbare groep, namelijk de jonge, nog niet (volledig) gevaccineerde zuigeling, te beschermen. In dit Foli nummer wordt geëvalueerd hoe vaccinatie tijdens de zwangerschap hier kan toe bijdragen.

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn

Samenvatting

De maand oktober is het uitgelezen moment om te herinneren aan het belang van het rationele gebruik van antibiotica bij (acute) luchtweginfecties. Daarnaast wordt in dit artikel aandacht besteed aan (1) het juryrapport van de consensusvergadering "Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg" (RIZIV, 2016), (2) de plaats van antibiotica bij kinderen met otitis media met effusie, (3) de plaats van antibiotica bij acute bronchitis en (4) de recente discussies over de duur van antibioticumkuren, dit naar aanleiding van een onlangs verschenen artikel in de BMJ.

Rationeler gebruik van antibiotica

- Een rationeler gebruik van antibiotica bij luchtweginfecties is één van de pijlers van de aanpak van de resistentieproblematiek. Dit betekent minder antibiotica gebruiken in het algemeen, maar specifiek ook minder chinolonen en minder amoxicilline + clavulaanzuur. Vanaf oktober kunnen Belgische huisartsen de online training "Veilig minder antibiotica" volgen, een korte training die huisartsen kan helpen om veilig minder antibiotica voor te schrijven aan volwassenen (ondersteund door o.a. BAPCOC; via www.e-learninghealth.be). Via www.antibioticguardian.com/dutch wordt iedereen uitgenodigd zich te engageren om de antibioticaresistentie mee te helpen bestrijden.

- Bepaalde arts- en patiëntenkenmerken lijken te maken dat frequenter antibiotica worden voorgeschreven.

- Een rationeler gebruik van antibiotica bij luchtweginfecties is één van de pijlers van de aanpak van de resistentieproblematiek [zie [Folia oktober 2016](#)]. Hoewel het antibioticumgebruik in de ambulante sector sinds 2000 in België gedaald is, blijft het gebruik hoog. BAPCOC stelde in 2014 als doel om het gebruik van antibiotica (zowel het totale gebruik als specifiek het gebruik van chinolonen en van de associatie amoxicilline + clavulaanzuur) in de ambulante sector sterk te verminderen tegen 2025 [zie [website BAPCOC](#), [Folia oktober 2015](#), en [Folia oktober 2016 i.v.m. ambulante antibioticumgebruik bij kinderen \(cijfers 2014\)](#)].
- De overconsumptie van antibiotica bij acute luchtweginfecties is geen louter Belgisch of Europees probleem. Dit wordt nogmaals geïllustreerd in twee onlangs gepubliceerde observationele studies (één Canadese¹ en één Amerikaanse² studie). Beide studies tonen daarenboven dat wanneer antibiotica worden

voorgeschreven, het vaak niet de eerstekeuze-antibiotica zijn, zonder dat daar een geldige reden zoals penicilline-allergie, voor is. In het Canadese onderzoek¹ bleken artsen die langer dan 10 jaar een praktijk hadden, die meer dan 25 patiënten per dag zagen en die elders dan in de VS of Canada waren afgestudeerd, meest frequent antibiotica voor te schrijven; de redenen daarvoor zijn niet duidelijk. Dat artsenkenmerken, maar ook patiëntenkenmerken, het voorschrijven van antibiotica lijken te beïnvloeden is niet nieuw. Een analyse van Belgische voorschrijfgegevens (periode 2002-2009) toont dat kenmerken van patiënt (leeftijd, geslacht, sociale klasse) en arts (leeftijd, geslacht, regio in België en kwalificatie) de keuze voor amoxicilline dan wel breedspectrumantibiotica beïnvloedden.^{1b}

Juryrapport van de consensusvergadering "Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg" (RIZIV, 2016)

In het juryrapport³ worden voor een aantal courante luchtweginfecties aanbevelingen gegeven voor een rationeel gebruik van antibiotica bij het kind. De aanbevelingen komen vrij goed overeen met de BAPCOC-aanbevelingen⁴, en waar er afwijkende adviezen zijn, zijn deze volgens het BCFI niet van dien aard dat ze de BAPCOC-aanbevelingen in vraag stellen.

In 2016 organiseerde het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) van het RIZIV een consensusvergadering over het rationele gebruik van antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. In het juryrapport ([korte tekst](#), [lange tekst](#))³ worden de aanbevelingen van de jury gegeven, gebaseerd op de beschikbare evidentie en het advies van deskundigen. Onder andere voor een aantal courante luchtweginfecties bij het kind (o.a. angina, acute otitis media, rinosinusitis, *community-acquired* pneumonie) wordt besproken in welke situaties een antibioticum aangewezen kan zijn, welk antibioticum in dat geval de eerste keuze is en wat de alternatieven zijn, wat de aanbevolen dosering is, welke factoren (bv. leeftijd) de aanpak beïnvloeden, en wanneer doorverwijzing wenselijk is.

Commentaar van het BCFI. Aanbevelingen over de keuze en dosering van antibiotica bij luchtweginfecties zijn soms niet sterk onderbouwd, bv. door een gebrek aan studies die rekening houden met de lokale resistentiegegevens, en dienen soms te worden genomen op basis van consensus. Vandaar dan ook dat de aanbevelingen van verschillende instanties in zekere mate van mekaar kunnen afwijken, en toch alle verdedigbaar zijn. De aanbevelingen in het juryrapport komen vrij goed overeen met de BAPCOC-aanbevelingen⁴. Een aantal mineure verschillen betreffen de dosering van antibiotica en de selectie van tweedekeuze-antibiotica, en zijn niet van dien aard dat ze de BAPCOC-aanbevelingen in vraag stellen. In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium blijven de BAPCOC-aanbevelingen de primaire bron voor onze

adviezen per antibioticumgroep.

Antibiotica bij otitis media met effusie?

In het EBM-tijdschrift *Minerva* werd een recente *Cochrane Review* over antibiotica bij kinderen met otitis media met effusie besproken. De conclusie is dat antibiotica misschien wel de kans op volledige resolutie verhogen, maar dit ten koste van ongewenste effecten, en zonder bewijs van een effect op de nood aan trommelvliesbuisjes of op de spraak- en taalontwikkeling.

Otitis media met effusie (OME) is een relatief frequente complicatie van acute otitis media. Bij OME is er sprake van een ophoping van vocht in het middenoor, zonder tekenen van een acute infectie. Sommige studies suggereren een bacteriële oorzaak van OME; vandaar dat het effect van antibiotica (per os) in de behandeling van OME in meerdere studies is onderzocht. In "*Minerva*"⁵, een onafhankelijk tijdschrift voor *Evidence-Based Medicine* (EBM), werd een recente *Cochrane Review* (2016)⁶ over de plaats van antibiotica bij kinderen met OME besproken. We citeren hier de conclusie van *Minerva* "Voor de praktijk": "Het gebruik van antibiotica voor de behandeling van otitis media met effusie (OME) bij kinderen wordt door sommige richtlijnen niet vermeld (*Duodecim Medical Publications*)⁷ en door andere richtlijnen, zowel in de eerste lijn (NHG-Standaard otitis media met effusie⁸) als in de tweede lijn (*American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation*)⁹, afgeraden. Deze studie toont aan dat het gebruik van antibiotica bij OME gepaard gaat met een hogere kans op complete resolutie van OME maar dat dit moet worden afgewogen tegenover een groter risico van ongewenste effecten. Er is bovendien geen evidentie dat deze winst leidt tot minder nood aan trommelvliesbuisjes en ook het effect op gehoor, taal- en spraakontwikkeling en cognitieve ontwikkeling blijft onduidelijk. Over het potentiële risico op de ontwikkeling van bacteriële resistentie bestaan er geen gegevens."

Antibiotica bij niet-gecompliceerde acute bronchitis?

- Een *Cochrane Review* (2017) vond dat bij niet-gecompliceerde acute bronchitis de te verwachten winst van antibiotica ten opzichte van placebo marginaal is.

- Een observationeel onderzoek toont dat het bij niet-gecompliceerde lagere luchtweginfecties (in dit onderzoek gedefinieerd als recente acute hoest) even veilig is afwachtend te zijn met antibiotica als dadelijk antibiotica te starten.

Wereldwijd blijven antibiotica frequent voorgeschreven aan patiënten met niet-gecompliceerde acute bronchitis, typisch gekenmerkt door een acute hoest. De Belgische aanbevelingen over het gebruik van antibiotica bij acute bronchitis zijn duidelijk: noch bij kinderen, noch bij volwassenen wordt een behandeling met antibiotica aanbevolen.^{3,4} Twee recente publicaties bevestigen dat de winst van antibiotica marginaal is.

- In een update van de *Cochrane Review* (2017) over antibiotica bij acute bronchitis¹⁰ is het besluit dat er ten opzichte van placebo, met antibiotica hooguit een marginale winst te verwachten is op hoest-gerelateerde uitkomsten (bv. vermindering van de duur van de hoest met gemiddeld hooguit een halve dag), terwijl ongewenste effecten, vooral gastro-intestinale, frequenter zijn. De auteurs wijzen erop dat geen uitspraak mogelijk is over het nut van antibiotica bij verzwakte bejaarde patiënten met belangrijke comorbiditeit, omdat zij uitgesloten werden uit de studies; ook bij deze patiënten dient elke eventuele winst, volgens de auteurs, afgewogen te worden ten opzichte van de mogelijke ongewenste effecten, het medicaliseren van een zelflimiterende aandoening, de toegenomen kans op resistentie, en de kostprijs van de antibiotische behandeling. De vrees dat door minder antibiotica voor te schrijven bij acute luchtweginfecties er frequenter ernstige complicaties zouden optreden, wordt niet ondersteund door studiegegevens, en mits men alert blijft voor de aanwezigheid van risicofactoren en alarmsignalen lijkt minder antibiotica voorschrijven veilig te kunnen gebeuren [zie ook [Folia oktober 2016](#)].
- Ditzelfde probleem wordt benaderd in een recente Britse observationele studie¹¹ bij patiënten ≥ 16 jaar met niet-gecompliceerde lagere luchtweginfectie (in dit onderzoek gedefinieerd als nieuwe of verergerende hoest gedurende 3 weken of minder, in afwezigheid van belangrijke comorbiditeit). In vergelijking met het onmiddellijk meegeven van een antibioticumvoorschrift, leidde noch het niet meegeven van een antibioticumvoorschrift, noch het meegeven van een "uitgesteld voorschrift" tot een toename van het aantal hospitalisaties of overlijdens binnen de 30 dagen. Patiënten die een "uitgesteld voorschrift" meekregen, keerden minder frequent terug naar hun huisarts omwille van verergerende symptomen dan patiënten die onmiddellijk een antibioticumvoorschrift kregen, of deze die geen antibioticumvoorschrift kregen.

Discussies over de duur van antibioticumkuren

Volgens een recent artikel in de *BMJ* moet het klassieke advies om een antibioticumkuur steeds volledig af te werken, verlaten worden. Experts menen echter dat deze boodschap genuanceerd moet worden aangezien het vroegtijdig stoppen van een antibioticumkuur, bv. zodra de symptomen zijn verdwenen, zeker niet bij elke infectie veilig is.

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 04/08/17]

Er is aandacht in de algemene pers voor een recent artikel in *The BMJ*, getiteld "*The antibiotic course has had its day*".¹² De boodschap van dit artikel is dat het klassieke advies om een antibioticakuur steeds volledig af te maken moet verlaten worden. Daarvoor baseert men zich op het argument dat het niet bewezen is dat het niet volledig afwerken van de voorziene duur van de antibioticakuur resistentie-ontwikkeling in de hand werkt.

Het artikel werd opgepikt in de algemene media. Belgische experts en enkele auteurs van "rapid responses"¹³ op het BMJ-artikel stellen unaniem dat de boodschap van het BMJ-artikel nefaste gevolgen kan hebben bij verkeerde interpretatie. Het is inderdaad niet bewezen dat het niet volledig afwerken van de voorziene duur van de antibioticakuur leidt tot meer resistentie-ontwikkeling en de onderbouwing voor een optimale behandelingsduur is vaak zwak. Maar het is heel onduidelijk waarop men zich wel kan baseren om de optimale duur te bepalen. De inname stoppen zodra de symptomen verdwijnen is zeker niet voor alle infecties veilig. Het is niet gemakkelijk om de elementen te definiëren die de behandelingsduur van de antibiotica mee bepalen. Alleen studies die de werkzaamheid bestuderen van kortere behandelingen versus langere behandelingen bij specifieke patiëntengroepen zullen ons zekerheid geven.

Iedereen is het er echter over eens dat het vermijden van nodeeloos gebruik van antibiotica (onder meer bij bovenste luchtweginfecties), de prioriteit blijft, gezien dit de belangrijkste factor is voor het ontwikkelen van bacteriële resistentie.

Specifieke bronnen

- 1 Silverman M, Povitz M, Sontrop JM, Lihua L. et al. Antibiotic prescribing for nonbacterial acute upper respiratory infections in elderly persons. *Ann Intern Med* 2017;166:765-74 (doi: [10.7326/M16-1131](https://doi.org/10.7326/M16-1131)), met editoriaal Jones BE en Samore MH. Antibiotic overuse: clinicians are the solution. *Ann Intern Med* 2017;166(11):844-45 (doi: [10.7326/M17-1061](https://doi.org/10.7326/M17-1061))
- 1b Blommaert A, Coenen S, Gielen B, Goossens H et al. Patient and prescriber determinants for the choice between amoxicillin and broader-

- spectrum antibiotics: a nationwide prescription-level analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2383-92 (doi: [10.1093/jac/dkt170](https://doi.org/10.1093/jac/dkt170))
- 2 Hersh AL, Fleming-Dutra KE, Shapiro DJ, Hyun DY et al. Frequency of first-line antibiotic selection among US ambulatory care visits for otitis media, sinusitis, and pharyngitis. *JAMA Intern Med* 2016; 176:1870-2 (doi: [10.1001/jamainternmed.2016.6625](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.6625))
- 3 Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (CEG) van het RIZIV. Consensusvergadering "Het rationeel gebruik van antibiotica bij het kind in de ambulante zorg". Zie [website van het RIZIV](#) met het juryrapport ([korte tekst](#), [lange tekst](#)), alsook de [sprekersbrochure](#) en de literatuurstudie ([volledige tekst](#); [samenvatting](#)).
- 4 BAPCOC. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk, editie 2012. Via <http://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/nl/advies-en-overlegorgaan/commissies/BAPCOC> > Publicaties > Studies > 2012
- 5 Antibiotica voor otitis media met effusie bij kinderen. *Minerva* 2017;16:88-91, via <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2104>
- 6 Venekamp RP, Burton MJ, van Dongen TM, et al. Antibiotics for otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 6 (doi: [10.1002/14651858.CD009163.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009163.pub3))
- 7 Trommelvliesbuisjes. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 12/03/2012. Laatste contextuele review: 12/03/2012.
- 8 Venekamp RP, Damoiseaux RA, Schoch AG, et al. NHG-Standaard Otitis media met effusie bij kinderen (Derde herziening). *Huisarts Wet* 2014;57:649.
- 9 Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Otitis media with effusion executive summary (update). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154:201-14. doi: [10.1177/0194599815624407](https://doi.org/10.1177/0194599815624407)
- 10 Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD000245. doi: [10.1002/14651858.CD000245.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000245.pub4).
- 11 Little P, Stuart B, Smith S, Thompson MJ et al. Antibiotic prescription strategies and adverse outcome for uncomplicated lower respiratory tract infections: prospective cough complication cohort (3C) study. *BMJ* 2017;357:j2148 (doi: [10.1136/bmj.j2148](https://doi.org/10.1136/bmj.j2148))
- 12 Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, Tonkin-Crine S et al. Analysis. The antibiotic course has had its day *BMJ* 2017;358:j3418 (doi:10.1136/bmj.j3418)
- 13 <http://www.bmj.com/content/358/bmj.j3418/rapid-responses>

Vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap: een update

Samenvatting

De huidige (geïnactiverde) vaccins tegen kinkhoest hebben slechts een korte beschermingsduur. Er blijft dan ook een belangrijk risico van blootstelling aan kinkhoest binnen onze bevolking, zelfs bij een hoge vaccinatiegraad. Extra maatregelen om de meest kwetsbare groep, namelijk de jonge, nog niet (volledig) gevaccineerde zuigeling, te beschermen zijn daarom nodig. De aanbeveling om aan zwangere vrouwen een herhalingsinenting tegen kinkhoest toe te dienen (tussen de 24^{ste} en 32^{ste} zwangerschapsweek, en dit bij elke zwangerschap), wordt versterkt door de resultaten van recent gepubliceerde observationele studies. Deze studies tonen bij de jonge zuigeling een daling van de incidentie van kinkhoest en een gunstige impact op de morbiditeit en mortaliteit door kinkhoest, indien de moeder werd gevaccineerd tijdens de zwangerschap. Vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap is doeltreffender dan vaccinatie van de moeder kort na de bevalling, en wordt ook doeltreffender geacht dan vaccinatie van de dichte familie (cocoönvaccinatie).

Morbiditeit en mortaliteit door kinkhoest (pertussis) zijn het hoogst bij zuigelingen jonger dan 6 maanden. De primovaccinatie wordt daarom zo vroeg mogelijk in het basisvaccinatieschema van de zuigeling ingepland, met de eerste dosis op de leeftijd van 8 weken; de immunrespons bij nog vroeger starten van de primovaccinatie is onvoldoende gekend en dit wordt daarom niet aanbevolen. De huidige (geïnactiverde) vaccins tegen kinkhoest hebben slechts een korte beschermingsduur. Zelfs bij een hoge vaccinatiegraad volgens de huidige aanbevelingen blijft er een belangrijk risico van blootstelling aan kinkhoest binnen onze bevolking. Om te trachten de nog niet of onvolledig gevaccineerde zuigeling beter te beschermen, werden de laatste jaren een aantal maatregelen genomen: een herhalingsinenting bij adolescenten, vaccinatie van personen in de naaste omgeving van de jonge zuigeling (cocoönvaccinatie), en een herhalingsinenting bij de zwangere vrouw (tussen de 24^{ste} en 32^{ste} week, en dit bij elke zwangerschap); indien de herhalingsinenting niet tijdens de zwangerschap werd toegediend, wordt deze zo snel mogelijk na de bevalling gegeven, wat kadert in de cocoönvaccinatie [zie [Folia november 2014](#), [Repertorium hoofdstuk 12.1.2.3](#). en [Advies van de Hoge Gezondheidsraad over vaccinatie tegen kinkhoest \(2014\)](#)].

Het vaccin Boostrix® (difterie-tetanus-kinkhoest) wordt door de gemeenschappen gratis aangeboden voor de vaccinatie van zwangere vrouwen (tussen week 24 en 32). Daarnaast wordt in de Vlaamse Gemeenschap Boostrix®, in het kader van kinkhoestvaccinatie van volwassenen, ook gratis aangeboden voor de cocoönvaccinatie en voor vaccinatie van personen die

beroepshalve nauw contact hebben met jonge kinderen.

In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium vermelden we in verband met de vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap: "..., en er zijn *aanwijzingen van een gunstig effect op de incidentie van kinkhoest-gerelateerde hospitalisaties en mortaliteit bij de zeer jonge kinderen*".

Recent gepubliceerde observationele studies uit het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten bieden verder inzicht in de doeltreffendheid van vaccinatie van de zwangere vrouw tegen kinkhoest.

- In het Verenigd Koninkrijk wordt voor de vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap een gecombineerd vaccin polio-difterie-tetanus-kinkhoest gebruikt. In het Verenigd Koninkrijk werd tot eind maart 2016 aanbevolen om te vaccineren tussen week 28 en 32 van de zwangerschap; sinds 1 april 2016 wordt aanbevolen te vaccineren vanaf week 20 (maar kan reeds vanaf week 16).

- In de Verenigde Staten wordt, zoals in België, een gecombineerd vaccin difterie-tetanus-kinkhoest gebruikt. In de VS wordt aanbevolen om bij voorkeur te vaccineren tussen week 27 en 36 van de zwangerschap.

Deze studies versterken de evidentie dat vaccinatie tegen kinkhoest van de moeder tijdens de zwangerschap bescherming biedt aan de zeer jonge zuigeling die nog niet of nog niet volledig is gevaccineerd. Bij de kinderen wiens moeder was gevaccineerd tijdens de zwangerschap was de incidentie van kinkhoest en van de kinkhoest-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit lager dan bij de kinderen wiens moeder niet was gevaccineerd tijdens de zwangerschap of gevaccineerd was kort na de bevalling.

- Een **eerste studie**¹ (Verenigd Koninkrijk) betreft een update van de evaluatie van de vaccinatiecampagne in het Verenigd Koninkrijk, drie jaar na de start in 2012. Een evaluatie één jaar na de start van de campagne was reeds vroeger gepubliceerd [zie [Folia november 2014](#)]. Over de periode 2012 tot 2015, was er bij kinderen jonger dan 2 maand oud (dus vóór de start van hun primovaccinatie) een lagere incidentie van kinkhoest en van kinkhoest-gerelateerd overlijden wanneer de moeder was gevaccineerd tijdens de zwangerschap (minstens 8 dagen vóór de geboorte) dan wanneer de moeder niet was gevaccineerd tijdens de zwangerschap, met een beschermend effect van 90% voor wat het doormaken van kinkhoest betreft en een beschermend effect van 95% voor wat kinkhoest-gerelateerde mortaliteit betreft. Er was nog steeds een bijkomend beschermend effect bij de kinderen na de eerste dosis van de primovaccinatie (82%) en in mindere mate na de tweede dosis (69%), maar niet meer na de derde dosis.

- Een **tweede studie**² (V.S.) vergeleek de incidentie van kinkhoest bij kinderen wiens moeder gevaccineerd was tijdens de zwangerschap (minstens 8 dagen vóór de geboorte, n=68.168) met deze bij kinderen wiens moeder niet was gevaccineerd tijdens de zwangerschap of gevaccineerd was binnen de 7 dagen vóór de geboorte (n=80.813). Kinderen wiens moeder gevaccineerd was tijdens de zwangerschap hadden een lager risico van kinkhoest tegen de leeftijd van 8 weken (dus vóór de start van hun primovaccinatie): 1 geval versus 15 gevallen [beschermend effect van 91,4% (95%-BI 19,5 tot 99,1)]. Tegen de leeftijd van 1 jaar (dus wanneer de kinderen reeds drie doses in het kader van hun

primovaccinatie hadden gekregen) bedroeg de incidentie 80 gevallen versus 22 gevallen [beschermend effect van 69,0% (95%-BI 43,6 tot 82,9)]. Bij kinderen wiens moeder kort na de bevalling was gevaccineerd werd geen daling van de incidentie van kinkhoest vastgesteld.

- Een **derde studie**³ (VS) vergeleek de incidentie van kinkhoest bij kinderen wiens moeder gevaccineerd was tijdens de zwangerschap (n=42.908) met deze bij kinderen wiens moeder kort na de bevalling was gevaccineerd (n=31.534; de meesten binnen de 2 dagen). Kinderen wiens moeder gevaccineerd was tijdens de zwangerschap hadden een lager risico van kinkhoest tegen de leeftijd van 8 weken (dus vóór de start van hun primovaccinatie; 8 versus 17 gevallen) en tegen de leeftijd van 12 weken (dus na de eerste dosis van de primovaccinatie; 15 versus 25 gevallen). Tegen de leeftijd van 1 jaar (dus wanneer de kinderen reeds drie doses in het kader van hun primovaccinatie hadden gekregen) verschilde de incidentie van kinkhoest niet tussen de twee groepen (60 gevallen versus 59 gevallen).

- Een **vierde studie**⁴ (VS) bij kinderen jonger dan 3 maanden die kinkhoest hadden doorgemaakt, toont een minder ernstig ziektebeloop bij de kinderen wiens moeder was gevaccineerd tijdens de zwangerschap (n=49) ten opzichte van de kinderen wiens moeder niet was gevaccineerd tijdens de zwangerschap (n=371). Er was een daling van de noodzaak voor hospitalisatie [43% vs. 73%; RR 0,47 (95%-BI 0,35 tot 0,63)], een daling van de nood voor opname in een intensivere afdeling [13% vs. 30%; RR 0,80 (95%-BI 0,70 tot 0,91)] en een daling van de hospitalisatieduur [3 vs. 6 dagen (p < 0,02)]. Geen van de kinderen wiens moeder was gevaccineerd tijdens de zwangerschap diende te worden geïntubeerd of overleed; in de groep wiens moeder niet was gevaccineerd, diende 8% van de kinderen te worden geïntubeerd, en overleed 2% van de kinderen.

Commentaar van het BCFI

- Deze studies ondersteunen de aanbeveling om, ter bescherming van de zeer jonge, dus kwetsbare zuigeling, zwangere vrouwen te vaccineren tegen kinkhoest. Vaccinatie tijdens de zwangerschap is te verkiezen boven vaccinatie van de moeder na de bevalling. Vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap blijkt trouwens ook doeltreffender dan vaccinatie van andere personen in de naaste omgeving van de zuigeling (cocoönvaccinatie).⁵
- Het gaat hier om observationele studies, die omwille van hun beperkingen (bias, *confounding factors*) geen causaal verband kunnen bewijzen. Gezien de ethische bezwaren, is gerandomiseerd onderzoek in dit verband waarschijnlijk niet aanvaardbaar.
- Er zijn aanwijzingen dat de immuunrespons op de eigen primovaccinatie negatief kan worden beïnvloed (*blunting*) wanneer de moeder werd gevaccineerd tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap. De klinische relevantie van dit effect (bv. verschuiving van de ziektelast naar oudere kinderen of adolescenten) dient verder te worden onderzocht. De hierboven vermelde studies zijn daaromtrent geruststellend, maar monitoring blijft belangrijk.

- Ook zijn meer gegevens noodzakelijk over het optimale tijdstip van de vaccinatie tijdens de zwangerschap (op dit ogenblik wordt in België aanbevolen om te vaccineren tussen de 24^{ste} en 32^{ste} zwangerschapsweek) en, gezien de huidige aanbeveling om te vaccineren bij elke zwangerschap, over de eventuele noodzaak van een minimaal interval tussen herhaalde toedieningen van het vaccin. Herhaalde toediening van tetanus-bevattende vaccins in intervallen korter dan 5 jaar is in verband gebracht met een toename in de incidentie van lokale reacties. Een recente observationele studie bij zwangere vrouwen gevaccineerd met een vaccin tegen tetanus-difterie-kinkhoest is geruststellend in dat verband: de studie toonde geen verschil in de incidentie van ongewenste effecten bij de zwangere vrouw (koorts, allergische reacties, lokale reacties) en van ongewenste zwangerschapsuitkomsten (*small-for-gestational age babies*, preterm geboorte, laag geboortegewicht) bij vrouwen die minder dan 2 jaar tevoren, 2 tot 5 jaar tevoren of meer dan 5 jaar tevoren eveneens een tetanus-bevattend vaccin hadden gekregen.⁶
- **Conclusie.** Meer en meer evidentie wijst erop dat vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap een doeltreffende maatregel is om de jonge zuigeling die nog niet of niet volledig is gevaccineerd, te beschermen tegen kinkhoest en de ernstige complicaties ervan.

Algemene bronnen

- Omer SB. Maternal Immunization. N Engl J Med 2017;376:1256-67 (doi: [10.1056/NEJMra1509044](https://doi.org/10.1056/NEJMra1509044))

- van der Maas NAT, van Aerde K, Bont LJ, Bekker MN et al. Stand van zaken. Infectiepreventie bij zuigelingen door maternale vaccinatie. Huidige inzichten en ontwikkelingen. Ned Tijdschr Geneeskd 2016;160:D411

- Leuridan E. Pertussis vaccination in pregnancy: State of the art. Vaccine 2017 Mar 27. pii: S0264-410X(17)30388-2. (doi: [10.1016/j.vaccine.2017.03.061](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.061))

Specifieke bronnen

1 Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK et al. Sustained Effectiveness of the Maternal Pertussis Immunization Program in England 3 Years Following Introduction. Clinical Infectious Diseases 2016;63(S4):S236-43 (doi:[10.1093/cid/ciw559](https://doi.org/10.1093/cid/ciw559))

2 Baxter R, Bartlett J, Fireman B et al. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. Pediatrics 2017;139(5):e20164091 (doi:[10.1542/peds.2016-4091](https://doi.org/10.1542/peds.2016-4091))

3 Winter K, Nickell S, Powell M en Harriman K. Effectiveness of Prenatal Versus Postpartum Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination in Preventing Infant Pertussis. Clinical Infectious Diseases 2017;64(1):3-8 (doi: [10.1093/cid/ciw634](https://doi.org/10.1093/cid/ciw634))

4 Winter K, Cherry JD en Harriman K. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants. Clinical Infectious Diseases 2017;64(1):9-14 (doi: [10.1093/cid/ciw633](https://doi.org/10.1093/cid/ciw633))

5 Forsyth K, Plotkin S, Tan T en Wirsing von König CH. Strategies to Decrease Pertussis Transmission to Infants. Pediatrics 2015;135(6):e1475-82 (doi: [10.1542/peds.2014-3925](https://doi.org/10.1542/peds.2014-3925))

6 Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, McNeil MM et al. Association of Tdap vaccination with acute events and adverse birth outcomes among pregnant women with prior tetanus-containing immunizations. JAMA 2015;314(15):1581-87 (doi:[10.1001/jama.2015.12790](https://doi.org/10.1001/jama.2015.12790))

Commentaar: is glycerol een werkzaam hoestmiddel bij kinderen?

Een lezer stelde ons een vraag over de werkzaamheid van Balso Kids®, een medisch hulpmiddel in siroopvorm op basis van **glycerol** dat voorgesteld wordt voor de behandeling van droge hoest bij jonge kinderen (6 maanden tot 6 jaar), een leeftijdsgroep waarbij de klassieke antitussiva gecontra-indiceerd zijn.

- In het standaardwerk *Martindale* wordt glycerol vermeld als één van de “*demulcents*”, d.w.z. verzachtende middelen. Dergelijke producten, waartoe ook honing, zoethout en sacharosesiroop behoren, zouden een beschermlaag vormen op het keelslijmvlies, en zo de lokale overprikkelijkheid tegengaan.
- Gezien we geen studies vonden die de werkzaamheid van glycerol bij hoest onderbouwen, kunnen er geen concrete aanbevelingen geformuleerd worden in verband met de doelgroep, dosering, behandelingsduur enz.
- Balso Kids® is niet vergund als geneesmiddel. Het is vrij verkrijgbaar als medisch hulpmiddel. De eisen voor medische hulpmiddelen zijn verschillend van deze voor geneesmiddelen, met bijvoorbeeld veel minder strikte eisen inzake bewijzen van werkzaamheid. Er bestaat

binnen het FAGG een cel die bevoegd is voor het verzamelen en evalueren van incidenten die optreden met medische hulpmiddelen (materiovigilantie) [voor meer details inzake medische hulpmiddelen, zie www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/gezondheidsproducten/medische_hulpmiddelen_hulpstukken en www.afmps.be/nl/public_information/medische_hulpmiddelen].

- De naam Balso Kids® leidt tot verwarring; inderdaad zijn Balsoclase Mucolyticum® (op basis van het mucolyticum carbocisteïne) en Balsoclase Dextromethorfan® (op basis van het antitussivum dextromethorfan) beide vergund als geneesmiddel, dit uitsluitend voor gebruik bij volwassenen.
- Bij hoest bij kinderen dient steeds te worden gezocht naar de oorzaak van het hoesten; in de meeste gevallen is dit een acute bovensteluchtweginfectie die zelflimiterend is en geen medicamenteuze aanpak vereist. In verband met het zeer restrictieve gebruik bij kinderen van antitussiva, guaifenesine, nasale preparaten met vasoconstrictoren en mucolytica, zie [Folia maart 2013](#) en [Folia september 2013](#).

Commentaar: controversie over de uitbreiding van de indicaties van empagliflozine

In de [Folia van april 2017](#) werd gemeld dat, op basis van de resultaten van de EMPA-REG-studie, de indicaties van empagliflozine uitgebreid werden tot de cardiovasculaire bescherming. Deze uitbreiding leidde tot discussies, onder andere over de beperkingen van de EMPA-REG-studie [zie [Folia november 2015](#) en [Folia februari 2017](#)].

Naast het feit dat de EMPA-REG-studie niet werd opgezet om de cardiovasculaire doeltreffendheid van empagliflozine te evalueren, wordt in een commentaar verschenen in [NPS Medicinewise](#) (een Australische organisatie van onafhankelijke informatie gelijkaardig aan het BCFI) ook de aandacht gevestigd op het feit dat 124 overlijdens, beoordeeld als “niet-evalueerbaar”, werden gelijkgesteld aan de cardiovasculaire overlijdens, wat invloed had op het totale aantal cardiovasculaire

overlijdens en op het primaire eindpunt. Een sensitiviteitsanalyse toonde inderdaad dat, indien men geen rekening houdt met deze als “niet-evalueerbaar” beoordeelde overlijdens, empagliflozine niet superieur is aan placebo in het verlagen van het gecombineerde primaire eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA). Er is echter nog steeds een vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit en totale mortaliteit wanneer deze afzonderlijk worden beoordeeld.

Deze beperkingen versterken het standpunt van het BCFI dat de resultaten van de EMPA-REG-studie geen definitieve conclusies toelaten in verband met vermindering van de cardiovasculaire langetermijncomplicaties van diabetes.

Recente informatie september 2017: elotuzumab, lonoctocog alfa, urofollitropine, doxepine



Nieuwigheden in de oncologie

- elotuzumab



Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- lonoctocog alfa



Schrappingen

- urofollitropine
- doxepine

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen »).



Nieuwigheden in de oncologie

elotuzumab

Elotuzumab (**Empliciti**▼; hoofdstuk 13.6.) is een monoklonaal antilichaam gericht tegen SLAMF7, gebruikt in associatie met lenalidomide en dexamethason bij de behandeling van multipel myeloom. De voornaamste ongewenste effecten van elotuzumab zijn infuusreacties, diarree, infecties (o.a. pneumonie) en hematologische stoornissen. In een studie leidde toevoegen van elotuzumab tot een vermindering met 30% van het risico van progressie van de ziekte ten opzichte van placebo (*Progression Free Survival* 19,4 maanden versus 14,9 maanden met placebo), maar er zijn geen vergelijkende studies met de andere behandelingen van multipel myeloom.¹ De kostprijs bedraagt € 1.670 voor een flacon van 400 mg.



Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

lonoctocog alfa

Lonoctocog alfa (**Afstyla**▼; hoofdstuk 2.2.1.) is een biosynthetische analoog van de "factor VIII"-stollingsfactor met verlengde halfwaardetijd, met als indicatie de behandeling en profylaxe van bloedingsepisoden bij patiënten met hemofilie A. Er zijn geen vergelijkende studies met andere specialiteiten op basis van "factor VIII"-stollingsfactoren, en het is dus niet bewezen dat lonoctocog een klinische meerwaarde heeft ten opzichte van de andere beschikbare "factor VIII"-stollingsfactoren.² De kostprijs van lonoctocog alfa bedraagt € 483 voor een flacon van 500 IE.



Schrappingen

urofollitropine alfa

De specialiteit **Fostimon**® op basis van urofollitropine (hoofdstuk 6.5.2.), een follikelstimulerend hormoon geïsoleerd uit het humane menopauzegenadotrofine (HMG), is uit de markt genomen.

doxepine

De specialiteit **Sinequan**® op basis van doxepine (hoofdstuk 10.3.2.1.), een tricyclisch antidepressivum met sederend effect, is uit de markt genomen.

Specifieke bronnen

¹ European public assessment report Empliciti

The Medical Letter ; May 23, 2016 e70-e71

N Engl J Med. 2015 Aug 13;373(7):621-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505654

² European public assessment report Afstyla

Vaccinatie tegen rotavirus en risico van intestinale invaginatie: een update

Men neemt aan dat er in de eerste dagen na vaccinatie tegen rotavirus (beschikbare vaccins: Rotarix[®], Rotatec[®]) een lichte toename van het risico van intestinale invaginatie bestaat [zie ook [Folia september 2014](#)]. Er wordt, op basis van observationele studies, geschat dat ten gevolge van rotavirusvaccinatie per 100.000 kinderen tot 6 extra gevallen van invaginatie optreden, dit tegen een achtergrondincidentie van 25 à 100 gevallen per jaar per 100.000 kinderen jonger dan 1 jaar.¹ In *Vaccine* verschenen in 2016 de resultaten van een eerste Europese studie waarin dit risico werd onderzocht (Brits observationeel onderzoek lopende over de periode maart 2013 – oktober 2014; vaccinatieschema op basis van 2 doses Rotarix[®]).² Er was een toename van het risico van intestinale invaginatie in de 21 dagen na de 1^{ste} en de 2^{de} dosis. De hoogste risicotoename werd, zoals in vroegere studies, gezien in de eerste 7 dagen na de 1^{ste} dosis (net geen 2 extra gevallen per 100.000 doses).

Voor de dagelijkse praktijk

Het is wenselijk in de eerste weken na toediening van een dosis van het rotavirusvaccin attent te zijn op klachten die kunnen wijzen op intestinale invaginatie, zoals ernstige buikpijn, aanhoudend braken, bloederige stoelgang, zwelling van de buik, hoge koorts. Het is belangrijk dat ouders op de hoogte gebracht worden van dit risico, en dat zij snel medische hulp zoeken wanneer deze symptomen optreden. Vaccinatie tegen rotavirus is gecontra-indiceerd bij antecedenten van intestinale invaginatie of bij een niet-gecorrigeerde congenitale afwijking van het gastro-intestinale stelsel. Het vaccinatieschema moet afgewerkt zijn tegen de leeftijd van 6 maanden.

Het vaccinatieschema moet afgewerkt zijn tegen de leeftijd van 6 maanden omdat met een vroeger vaccin tegen rotavirus (dat in België nooit werd gecommmercialiseerd) een belangrijk risico van intestinale invaginatie was gezien bij kinderen van 6 maanden of ouder, en omdat "spontane" (dus niet geïnduceerd door vaccinatie) intestinale invaginatie vooral

optreedt tussen de leeftijd van 5 en 9 maanden, maar zeer zelden vóór deze leeftijd.

Vermoedens van invaginatie door rotavirusvaccin worden best gemeld aan het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking.

Vermoede ongewenste effecten kunnen gemeld worden via de "gele fiches". De "gele fiches" zijn verkrijgbaar bij de dienst Geneesmiddelenbewaking (adversedrugreactions@fagg.be) of kunnen worden gedownload in pdf-formaat op de BCFI-website (www.bcfi.be > Downloads). Ongewenste effecten kunnen ook online gemeld worden via www.gelefiche.be.

Commentaar van het BCFI

De Belgische Hoge Gezondheidsraad beveelt veralgemeende vaccinatie tegen rotavirus aan bij zuigelingen (zie [Basisvaccinatieschema](#)). De vaccinatie is doeltreffend gebleken ter preventie van ernstige vormen van gastro-enteritis door rotavirus en ter vermindering van het aantal ziekenhuisopnamen. In geïndustrialiseerde landen zoals België is het risico van ernstige complicaties door rotavirusinfectie echter gering, en is het voordeel van vaccinatie tegen rotavirus in absolute zin bescheiden. De kosten-batenverhouding van rotavirusvaccinatie in landen zoals het onze is duidelijk minder gunstig dan in landen met lagere basisgezondheidszorg.

Intestinale invaginatie, spontaan of ten gevolge van rotavirusvaccinatie, is daarentegen steeds een medische urgentie. Dit risico na vaccinatie, hoe gering ook in absolute cijfers, dient dan ook in overweging genomen te worden, temeer omdat het niet mogelijk is om risicofactoren voor het optreden van intestinale invaginatie na rotavirusvaccinatie te definiëren.

Specifieke referenties

¹ SKP Rotarix[®] en Rotatec[®]

² Stowe J, Andrews N, Ladhani S, Miller E. The risk of intussusception following monovalent rotavirus vaccination in England: A self-controlled case-series evaluation. *Vaccine* 2016;34(32):3684-9.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent),
G. De Loof (Domus Medica) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Alle informatie en volledig colofon:

www.bcfi.be

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.